

## 特集 麻酔科学の領域の広がり

## 高齢者の周術期管理と周術期神経・認知異常

昭和大学医学部麻酔科学講座

細川麻衣子

日本は世界でも例を見ない超高齢社会を迎えており、高齢化は今後も加速していく。2016年の高齢化率（全人口に対する65歳以上の人口割合）は27.3%であり<sup>1)</sup>、すでに超高齢社会に突入しているのみでなく、2040年には35.3%と実に全人口の3人に1人が65歳以上になると推計されている<sup>1)</sup>。人口の高齢化と医療技術の進歩に伴い、高齢患者の手術件数は今後も増加傾向にあると考えられる。

一方、高齢者の手術適応が拡大していく中で平均寿命は延伸しても健康寿命の延伸には至っていないという現状もある。60歳以上の高齢者で重篤な疾患に罹患した226名の治療選択についての調査によると、健康を回復できる治療であっても負担の大きい治療は受けないという選択をする人が11.2%おり、生存するが重度の機能障害が残る場合は77.4%、重度の認知障害が残る場合は88.8%の人が治療を受けないという選択をするという結果であった<sup>2)</sup>。単に疾患のみを治療するのではなく、術後の生活の質を落とさない医療の提供が求められており、周術期においてもフレイルや認知機能低下を予防する管理が求められている。特に周術期神経・認知異常は高齢者に発生しやすい術後合併症であり、器質的なものとしては脳梗塞、脳出血、脊髄障害など、機能的なものとしては術後せん妄および術後認知機能障害が挙げられる。いずれも発症すると術後長期での生存率や生活の質の低下を招く<sup>3)</sup>とされ、また医療費増加にもつながる。本稿では近年注目されている術後せん妄および術後認知機能障害の概要および病態、予防のための麻酔管理および周術期管理について概説する。

## 1. 術後せん妄

## Post-operative Delirium : POD

## 1) 症状

術後せん妄は手術直後から術後数日間の間に発生し、意識および注意の障害が主な症状である。術後せん妄は手術を受ける高齢者の37～46%で発症するとされている<sup>4)</sup>。せん妄は3つの型に分けられる（表1）。①過活動型（hyperactive form）：精神運動興奮、活動性の制御喪失、不穏、徘徊といった症状を呈する。②低活動型（hypoactive form）：反応性の鈍化、行動速度の低下、無気力、無表情などが見られる。③混合型（mixed type）：は、過活動型と低活動型の症状が混合したものである。このうち低活動型は見逃されていることがしばしばあるが、過活動型よりも死亡率の増加に関連しているという報告もある<sup>5)</sup>。

## 2) 危険因子

多数の危険因子が発症に関与する。患者要因としては認知予備力の低下（認知症、うつ病など）、身体予備力の低下（動脈硬化、慢性閉塞性肺疾患、腎機能低下など）、脱水、栄養失調などが挙げられる<sup>5)</sup>。また、長時間手術、術中出血量増加、術後の環境変化や睡眠サイクル障害、術後疼痛やオピオイド使用などの促進因子が加わることで、発症しやすくなる<sup>5)</sup>。

## 3) 診断

診断にはConfusion Assessment Method (CAM), CAM for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) などが挙げられる。これらの診断ツールの診断基準はDSMに準じている<sup>5)</sup>。リスク要因を多く持つ患者に対してルーティーンにこれらの診断

表 1 セン妄の分類

過活動型せん妄	低活動型せん妄	混合性せん妄
<ul style="list-style-type: none"> <li>・運動活動性の量的増加</li> <li>・活動性の制御喪失</li> <li>・不穏</li> <li>・徘徊</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・活動量・行動速度の低下</li> <li>・状況認識の低下</li> <li>・会話量の低下</li> <li>・無気力</li> <li>・覚醒の低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・過活動型と低活動型の症状が1日の中でも混合している</li> </ul>

ツールを用いたスクリーニングを行い、早期発見および介入へつなげることが肝要である。

## 2. 術後認知機能低下

### Post-operative Cognitive Decline : POCD

術後認知機能低下は術後数週間から数か月の間に生じる比較的軽度の認知機能障害である。術後せん妄と異なり、明らかな診断基準は存在しない。さまざまな高次機能の分野で障害が起こりうるが、通常、意識レベルは不変である。1998年、Mollerらによる術後認知機能低下に関する大規模スタディが行われた(The International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction : ISPOCD-1)。60歳以上の非心臓手術患者を対象に術前と術後1週間、術後3か月後に認知機能を調査し、術後認知機能低下の発生率を調べたところ、術後1週間では25.8%、3か月後では9.9%の患者でPOCDの発症を認めた<sup>6)</sup>。その後ISPOCD-1の患者を10年間追跡調査したところ、術後3か月でPOCDを発症した群では数年後の死亡率の低下、術後1週間後にPOCDを発症した群では就業率の有意な低下を認めた<sup>3)</sup>。このようにPOCDの発症はその後の予後に影響を与えることが懸念される。

#### 1) 症状

術後せん妄と異なり、意識レベルの変化は通常認められない。なんとなく買い物や料理の手順がうまくいかない、判断に時間がかかる、といったことで気付かれることが多いが、発症に気付かれずに過ごしていることもある。記憶、情報処理、注意、遂行機能などさまざまな高次機能の障害を認めることから、複数の神経心理検査を組み合わせることで評価することが多いが、診断基準は存在せず、またスクリーニングに適した方法に関するコンセンサスは未だ得られていない<sup>7)</sup>。

#### 2) 危険因子

最も重大な危険因子は加齢である。患者因子としては短い教育歴、脳血管障害の既往、術前から存在する認知機能低下、フレイル、アルコール依存症の既往などが挙げられる。麻酔因子としては術中Bispectral index (BIS 値) < 40の時間が長いこと、術中の低酸素、脳低灌流などが挙げられ、手術因子としては術式(心臓手術、大血管手術、整形外科手術)や再手術、高侵襲手術等が挙げられる。

#### 3) 診断

POCDの明確な診断基準はないのが現状である。各々の研究によって認知機能検査の種類や検査を行っている期間はさまざまであり、このことがPOCDの理解をより難しくしている<sup>3)</sup>。術後認知機能の評価時期としては、術前、術後1週間、術後3か月に評価されていることが多いが、高齢者の認知機能は年齢とともに低下するものであり、認知機能の継時的軌道曲線は個人差が大きい。したがって、本来は術前後の認知機能検査だけでは真のPOCDの評価は不可能であり、患者個々の認知機能の低下が手術・麻酔を契機にどれほど下方移動をしたかを評価する必要がある<sup>8)</sup>。

一方、認知機能検査を多面的に行うためには数多くの検査が必要となるが、医療者の負担はもちろんのこと、患者側にも大きな負担となってしまう。このため、術前診察において簡便なスクリーニングテストを行うことが望ましい。現在、当科ではタブレット端末を用いた認知機能スクリーニングテストを行っている。

### 3. 術後せん妄、術後認知機能障害の発症機序

術後せん妄や術後認知機能障害はさまざまなリスクファクターが重なって起こるが、最新の研究では

脳内神経炎症 neuroinflammation がその中心的病態ではないかと注目されている<sup>9)</sup>。脳内ではミクログリアが炎症性サイトカインの産生および放出を担っているため、脳内炎症の中心的役割を果たしている。ミクログリアは形態学的に①静止型：突起を多数伸ばして周囲の細胞に接触し脳内を監視している状態、②活性型：突起が短く大きな細胞体であり、貪食能およびサイトカイン放出を亢進している状態、の2つのタイプに分類される。この活性化ミクログリアが生理的範囲を超えて活動している状態が脳内炎症である<sup>10)</sup>。ミクログリアは加齢に伴い形態的および機能的に変化し、Primed microglia となる。これは健常なミクログリアと比較して軽微な刺激に対しても活性型に移行しやすい。また、Primed microglia から変化した活性型ミクログリアは炎症反応性が高く、かつその状態が遷延する。このことが高齢者脳において脳内神経炎症を起こしやすい理由であり、脳内炎症を発症しやすいことによりPODを発症しやすく、脳内神経炎症が遷延しやすいことによりPOCDとして術後長期に認知機能障害が遷延することにつながると考えられている<sup>10)</sup>。

術後に脳内神経炎症が生じる機序として現時点では不明な点も多いが、複数の経路を介すると考えられる。

1) 手術侵襲により生じた全身炎症の中樞神経系への波及

これにはいくつかの仮説があり、①末梢組織で生じた炎症性サイトカインなどの炎症物質が血流を介して直接脳内に侵入し、ミクログリアを活性化する経路、②破綻した血液脳関門から活性化した単球やマクロファージが脳内に直接侵入し、活性化ミクログリアに形態変化する可能性、③末梢で放出されたサイトカインが炎症の起きている部分を支配している求心性神経繊維の神経性伝達経路を介して脳にその刺激を電波する経路、が挙げられる<sup>11)</sup>。

2) 全身麻酔薬の神経毒性

基礎研究では麻酔薬への曝露による神経細胞のアポトーシスの誘導、神経変性の促進、ミトコンドリア機能の抑制作用が認められている。しかし臨床使用濃度では影響はないとされており、また多くの麻酔薬は脳虚血などの特定の病態に対して神経細胞保護作用も有するという報告がされており、現時点では一定した見解が得られていない<sup>12)</sup>。

3) 痛みによる影響

侵害刺激は脊髄を介して大脳皮質領域へと伝達され、痛みの情報は神経ネットワークを通して大脳皮質だけでなく扁桃体や海馬などの大脳辺縁系にも影響を及ぼす。これらの刺激入力が脳内神経炎症と関連する可能性がある<sup>10)</sup>。

4) ストレス反応による影響

精神的ストレスは脳内神経炎症を惹起することが知られており、また副腎皮質ステロイドはミクログリアの反応性を亢進させる<sup>13)</sup>。

4. 術後せん妄、術後認知機能低下を予防するために

前述のとおり、術後せん妄や術後認知機能低下の発症にはさまざまな要因が関与しているため、多角的なアプローチでの予防策が必要である。また、米国老年医学会 (The American Geriatrics Society : AGS) やヨーロッパ麻酔学会 (the European Society of Anesthesia : ESA) からは術後せん妄に関するガイドラインが発表されており、予防に関するさまざまなエビデンスが示されている。周術期チーム全体で行える対策としては術後せん妄に関する教育プログラムを実施する、多職種チームが多要因の介入を行うことが推奨されている<sup>14, 15)</sup>。

神経認知機能異常の予防に寄与する術中管理法として以下が挙げられる。

1) 麻酔深度のモニターを行う

以前は最小肺泡濃度 (minimal alveolar concentration : MAC) を頼りに麻酔が行われていたが、現在は麻酔中の脳波を解析することにより麻酔深度、つまり鎮静度をモニターすることが推奨されている。代表的なものとして bispectral index : BIS モニター、sedline (Masimo 社) (写真1) などが挙げられる。これらのモニターは脳波解析を行い鎮静度を0～100の数値で表示する。BIS モニターでは BIS 値 40～60、sedline では patient status index : PSI 値 25～50 が全身麻酔の至適鎮静度とされる。これらの数値を指標とすることにより、術中覚醒の予防、麻酔薬の適切な減量、覚醒遅延の予防などの利点が報告されている。麻酔深度と POD、POCD の発生率を検討した研究では、BIS 値 40～60 を目標に至適麻酔深度になるよう麻酔薬の量を調整した群と、BIS モニターを使用せずに麻酔管理された群を比較したところ、至適麻酔深度となるよう管理し





写真 1 SEDLINE EEG モニター

- 画面上部：脳の前頭皮質および前頭前部皮質の電気活動が反映される。
- 画面中部：Patient State Index : PSI 値が表示される。脳波から解析された麻酔震度が 0 ~ 100 で表示される。全身麻酔の至適深度は PSI 値 25 ~ 50 とされている。
- 画面下部：Density Spectrap Array (DSA) 表示。0 ~ 30 Hz までの脳波の活動レベルをカラーバーで表示している。

た群で有意に POCD の発生率が低かったことが示された<sup>16)</sup>。

昭和大学病院中央手術室においても Masimo sedline モニターが全部屋に配置され（写真 1）適切な麻酔深度を保つよう術中管理が行われている。

## 2) 適切な周術期鎮痛を行う

AGS のガイドラインでは、不適切な術後痛管理が POD の発症に関与することおよび術後痛管理が POD の発症率を減らすために重要であると記載されている<sup>14)</sup>。一方、高齢者では合併症が多く NSAIDs の使用が制限されることや、オピオイドの副作用が出やすいといった問題があり、区域麻酔や NSAIDs や少量のオピオイドを組み合わせる多角的に術後痛を除き、一つ一つの薬剤の副作用発現を抑えるという multimodal analgesia が重要とされている。近

年、超音波ガイド下の神経ブロックが術後鎮痛に大きな役割を果たしており、質の高い鎮痛効果により周術期の神経認知異常の予防につながる可能性がある。一方、高齢者では元々の認知機能低下により術後の疼痛評価や鎮痛薬、区域麻酔の副作用評価が難しいことがあるため注意が必要である。

## 5. 高齢者周術期管理の今後

これまで述べてきたように、高齢者の身体状態や社会的状態、認知機能は個人差が大きいため、暦年齢のみで評価することはできない。周術期神経認知障害を予防するためには、術前の認知機能を評価し、その情報をチーム全体で共有し、術前から術後まで包括的な介入をすることが重要であり、周術期神経認知機能異常に関する教育プログラム実施や多職種チームが多要因の介入を行うことは AGS や ESA のガイドラインでも強く推奨されている<sup>15, 16)</sup>。麻酔学は、単に術中管理だけをするものではなく、術後まで影響する術前リスクアセスメントとそれに応じた適切な術中管理を通じて術後の転帰にも影響を与えるものであり、今後増加する高齢患者の術後転帰を改善させるような周術期管理を目指している。

## 文 献

- 1) 内閣府. 平成 29 年版高齢社会白書. 高齢化の状況. (2018 年 9 月 3 日アクセス) <http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/html/gaiyou/sl1.html>
- 2) Fried TR, Bradley EH, Towle VR, *et al.* Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med.* 2002;346:1061-1066.
- 3) Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, *et al.* Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009;110:548-555.
- 4) Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS. Postoperative delirium. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77:448-456.
- 5) Schenning KJ, Deiner SG. Postoperative delirium in the geriatric patient. *Anesthesiol Clin.* 2015;33:505-516.
- 6) Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, *et al.* Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. international study of post-operative cognitive dysfunction. *Lancet.* 1998;351:857-861.
- 7) 合谷木徹. 術後せん妄と術後認知機能障害. 麻酔. 2015;64:S41-S50.

- 8) Avidan MS, Evers AS. The fallacy of persistent postoperative cognitive decline. *Anesthesiology*. 2016;124:255-258.
- 9) Hovens IB, Schoemaker RG, van der Zee EA, *et al*. Postoperative cognitive dysfunction: involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. *Brain Behav Immun*. 2014;38:202-210.
- 10) 河野 崇. 術後痛管理の役割 NRSの先にあるもの 優れた術後痛管理は高齢者の術後認知機能障害の発症を予防できるか? 日臨麻会誌. 2017;37:630-636.
- 11) 河野 崇, 横山正尚. 術後神経・認知機能異常の予後への影響 予防法, 治療法はあるのか? LiSA. 2018;25:62-67.
- 12) 祖父江和哉, 山本直樹. 高齢者の脳に対する麻酔薬の影響. 医のあゆみ. 2018;249:1249-1253.
- 13) Nair A, Bonneau RH. Stress-induced elevation of glucocorticoids increases microglia proliferation through NMDA receptor activation. *J Neuroimmunol*. 2006;171:72-85.
- 14) Ballard C, Jones E, Gauge N, *et al*. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2012;7:e37410. Erratum in: *PLoS One*. 2012;7:10. 1371/annotation/1cc38e55-23e8-44a5-ac2b-43c7b2a880f9.; *PLoS One*. 2013;8:10. 1371/annotation/c0569644-bea1-4c38-af9a-75d1168e3142. (accessed 2018 Apr 23) <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0037410&type=printable>
- 15) American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*. 2015;220:136-148.
- 16) Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, *et al*. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34:192-214.